

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

CB

(11)Publication number : 09-241165

(43)Date of publication of application : 16.09.1997

(51)Int.Cl.

A61K 31/70
A61K 31/34
A61K 31/34
C07H 17/04
// C07D307/83

(21)Application number : 08-070873

(71)Applicant : SNOW BRAND MILK PROD CO LTD
GODO SHIYUSEI KK

(22)Date of filing : 04.03.1996

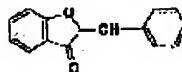
(72)Inventor : TAKAHASHI HIDETOSHI
KIMURA KENICHI
YOSHIHAMA MAKOTO
SHIODA KAZUMA
NEGISHI KEISOKU
SERI KENJI

(54) SUPPRESSANT FOR MAILLARD REACTION

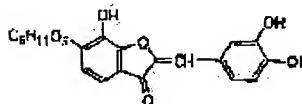
(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine, comprising a flavonoid compound having the aurone skeleton as an active ingredient and having suppressing actions on the Maillard reaction.

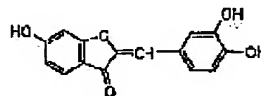
SOLUTION: This suppressant for the Maillard reaction comprises a flavonoid compound represented by formula I, preferably maritmain represented by formula II or its salt or sulfuretin represented by formula III or its salt as an active ingredient. The suppressant for the Maillard reaction is useful for preventing and treating diseases caused by the Maillard reaction, diabetes and complications thereof, e.g. neurosis, cerebral angiopathy, peripheral circulation disorder, coronary arterial cardiopathy, arteriosclerosis, arthrosclerosis, cataract or retinopathy or diseases caused by aging, e.g. senile cataract, atherosclerosis, coronary arterial cardiopathy or cerebral angiopathy. The daily dose thereof for an adult is 10mg to 10g perorally or parenterally administered. The compounds of formula II and III are well known and usually available.



I



II



III

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[The technical field to which invention belongs] this invention relates to the Maillard-reaction inhibitor which makes an active principle the flavonoid compound which has an Orlon skeleton in more detail about a Maillard-reaction inhibitor. The Maillard-reaction inhibitor of this invention shows the effect excellent in suppression of a Maillard reaction, and is useful as prevention of diabetes and its complication, aging, etc., and a treatment agent.

[0002]

[Description of the Prior Art] The Maillard reaction is known as a cause of browning-izing of food for many years. This reaction occurs by amino groups, such as amino acid, protein, and a peptide, a ketone and the carbonyl group of aldehyde sugar, especially reducing sugar reacting, and forming a lipofuscin. It is thought that the amino group and the carbonyl group of sugar form a Schiff base, and many form a furfural by transition and dehydration, and it condenses them secondarily and they form complicated coloring matter. Although this reaction is accepted also in the living body, especially in a diabetic, it accepts notably and the diabetic trigger and diabetic bird clapper of a complication are known for this. Moreover, there is a close resemblance between the disorder at the time of old age, and a diabetic complication, and the Maillard reaction is considered to be the cause also for this. By suppressing the Maillard reaction started in this living body, it is known that the treatment and prevention of a complication resulting from diabetes are possible.

[0003] About the medicine which suppresses the Maillard reaction leading to the complication of this diabetes, methyl TORISHIRA Norian as the aminoguanidine as a proteinic aging inhibitor (JP,62-142114,A) and a crosslinking reaction inhibitor (JP,62-24990,A) of a collagen, the Maillard-reaction inhibitor (JP,3-240725,A) which makes an active principle BAIKARIN which is flavonoid contained in *****, or the Maillard-reaction inhibitor (JP,6-336430,A) which makes a pro anthocyanidin an active principle is indicated. However, these medicines were not what has the effect which can never be satisfied.

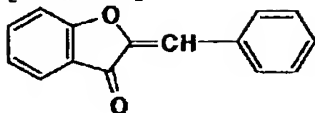
[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] In view of the above-mentioned situation, in quest of the matter which has Maillard-reaction depressor effect in a natural product, wholeheartedly, this invention persons find out that the flavonoid compound which has an Orlon skeleton has Maillard-reaction suppression activity, and came to complete this invention as a result of search. That is, this invention makes it a technical problem to offer the Maillard-reaction inhibitor which makes an active principle the flavonoid compound which has an Orlon skeleton.

[0005]

[Means for Solving the Problem] this invention is a Maillard-reaction inhibitor which makes an active principle the flavonoid compound which has an Orlon skeleton. the flavonoid compound with which this invention furthermore has an Orlon skeleton — desirable — MARICHI — main (Maritimein) Or SURUFURECHIN (Sulfuretin) it is — a Maillard-reaction inhibitor is offered The flavonoid compound used for this invention has the skeleton of the Orlon shown by the following formula.

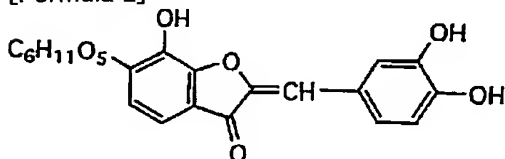
[Formula 1]



[0007] Moreover, the MARICHI main preferably mentioned as a flavonoid compound which has the Orlon skeleton of this invention is shown by the following formula.

[0008]

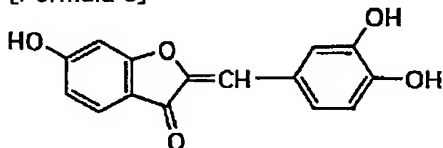
[Formula 2]



[0009] Moreover, SURUFURECHIN preferably mentioned as a flavonoid compound which has the Orlon skeleton of this invention is shown by the following formula.

[0010]

[Formula 3]



[0011] The MARICHI main and SURUFURECHIN are well-known matter, and, generally are an available compound.

[0012]

[Embodiments of the Invention] The Maillard-reaction inhibitor of this invention is prescribed for the patient on a parenteral target safely taking-orally-wise as physic to Homo sapiens and an animal. In an intravenous injection, an intramuscular injection, a subcutaneous injection, intraperitoneal injection, dermal administration, transpulmonary administration, pernasal medication, enteral administration, and the oral cavity, a medicine is prescribed for the patient, and it passes in parenteral administration, and application to mucosa etc. is mentioned to it, and it is medicated with these tablets. For example, the injection, a suppository, an aerosol agent, a percutaneous absorption tape, etc. are mentioned. Moreover, as an internal use tablet, a tablet (a sugar-coated pill, a coating lock, and the buccal tablet are included), powder, a capsule (a soft capsule is included), a granule (the coated object is also included), the pilule, the trochiscus, solution, or these gradual release-ized tablets that may be permitted in pharmaceuticals are mentioned. The suspension, an emulsion, the syrup (dry syrup is included), the elixir, etc. are mentioned to the solution for internal use. These tablets are prescribed for the patient as a physic constituent according to a well-known pharmaceuticals-process with the support which may be permitted in pharmacology as a tablet, an excipient, disintegrator, a lubricant, a coloring agent, etc. As the support used for these tablets, or an excipient For example, a lactose, grape sugar, sucrose, a mannitol, potato starch, corn starch, A calcium carbonate, calcium phosphate, a calcium sulfate, a crystalline cellulose, As a binder, a powdered glycyrrhiza, a powdered gentian, etc. For example, starch, a tragacanth gum, Gelatin, syrup, polyvinyl alcohol, a polyvinyl ether, A polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropylcellulose, a methyl cellulose, As disintegrator, an ethyl cellulose, a carboxymethyl cellulose, etc. For example, starch, An agar, the end of gelatin, carboxymethylcellulose sodium, carboxymethyl-cellulose calcium, A crystalline cellulose, a calcium carbonate, a sodium hydrogencarbonate, a sodium alginate, etc., As a lubricant, adding in a drug as coloring agents, such as a magnesium stearate, talc, hydrogenation vegetable oil, and macro gall, can use what is permitted, respectively. The coat of a tablet and the granule

No. 1 capsule was filled up, and 300 pieces were manufactured.

[0019] Concentration dependency examination bovine serum albumin of example 5 Maillard-reaction suppression (BSA) The 3H-glucose was prepared so that it might be set to 0.1mg [ml] /and 0.15microM (5microcurie/(ml)) into the second sodium solution of 50mM phosphoric acid, respectively, and it added so that the MARICHI main (product made from extra SHINSESU) and SURUFURECHIN (product made from extra SHINSESU) might be set to 0.01, 0.1, and 1mM with final concentration at this, respectively. It combined with BSA by the initial Maillard reaction. By measuring the dose in the precipitate which made BSA the amount of 3H-glucoses coprecipitate in a trichloroacetic acid 25% by the scintillation method, the fixed quantity was carried out and it asked for the rate of prevention (%) from the rate over the dose at the time of inhibitor additive-free. A result is shown in Table 1.

[0020]

[Table 1]

被検物質	濃度 (mM)		
	0.01	0.1	1
マリチメイン	4 0	6 6	7 8
スルフレチン	3 4	6 3	5 2

[0021] Consequently, it was checked that the MARICHI main and SURUFURECHIN which are the active principle of this invention have Maillard-reaction depressor effect.

[0022] Time dependency examination bovine serum albumin of example 6 Maillard-reaction suppression The 3H-glucose was prepared so that it might be set to 0.5mg [ml] /and 0.33microM (10microcurie/(ml)) into a 100mM phosphate buffer solution (pH 7.4), respectively, and it added so that the MARICHI main (product made from extra SHINSESU) and SURUFURECHIN (product made from extra SHINSESU) might be set to 0.1mM(s) with final concentration at this, respectively. This solution was made to react for 11 days at 37 degrees C, it sampled daily, and the dose in precipitate was measured by the same method as an example 5. Contrast is the case where the medicine of this invention is additive-free. A result is shown in drawing 1.

[0023] Consequently, it was checked that the MARICHI main and SURUFURECHIN which are the active principle of this invention have Maillard-reaction depressor effect.

[0024]

[Effect of the Invention] Preferably, the MERICHI main and SURUFURECHIN show the flavonoid compound which has the Orlon frame which is the active principle of this invention, and the effect excellent in suppression of a Maillard reaction, and are effective as prevention of diabetes and its complication, aging, etc., and a medical treatment agent.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is the graph which shows the effect in the time dependency examination of Maillard-reaction suppression of this invention medicine.

[Description of Notations]

** : 0.1mM MARICHI main

** : 0.1mM SURUFURECHIN

- : Contrast

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 9 - 2 4 1 1 6 5

(13) 公開日 平成9年(1997)9月16日

(51) Int. Cl. ⁴	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/70	A E D	A 6 1 K	31/70 A E D
	31/34	A D P		31/34 A D P
		A G Z		A G Z
C 0 7 H	17/04		C 0 7 H	17/04
// C 0 7 D	307/83		C 0 7 D	307/83
審査請求 未請求 請求項の数 3			F D	(全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平 8 - 7 0 8 7 3

(22) 出願日 平成8年(1996)3月4日

(71) 出願人 000006699

雪印乳業株式会社

北海道札幌市東区苗穂町6丁目1番1号

(71) 出願人 000170473

合同酒精株式会社

東京都中央区銀座6丁目2番10号

(72) 発明者 高橋 英俊

栃木県河内郡南河内町緑3-14-8

(72) 発明者 木村 賢一

栃木県宇都宮市平松町878-9

(72) 発明者 吉浜 誠

栃木県宇都宮市江曾島町1400-8

(74) 代理人 弁理士 舟橋 榮子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メイラード反応抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 メイラード反応抑制効果を有する薬剤を提供する。

【解決手段】 オーロン骨格を有するフラボノイド化合物を有効成分とする、メイラード反応抑制剤。

【効果】 優れたメイラード反応抑制剤が提供され、糖尿病及びその合併症、老化等の予防及び治療剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 オーロン骨格を有するフラボノイド化合物を有効成分とするメイラード反応抑制剤。

【請求項2】 フラボノイド化合物がマリチメイ (Maritimein) 又はその薬学的に許容される塩である、請求項1記載のメイラード反応抑制剤。

【請求項3】 フラボノイド化合物がスルフレチン (Sulfuretin) 又はその薬学的に許容される塩である、請求項1記載のメイラード反応抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はメイラード反応抑制剤に関し、さらに詳しくは、オーロン骨格を有するフラボノイド化合物を有効成分とする、メイラード反応抑制剤に関する。本発明のメイラード反応抑制剤は、メイラード反応の抑制に優れた効果を示し、糖尿病及びその合併症、老化等の予防及び治療剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】メイラード反応は、古くから食品の褐変化の原因として知られている。この反応は、アミノ酸、蛋白質、ペプチド等のアミノ基と、ケトン、アルデヒド糖のカルボニル基、特に還元糖が反応して褐色色素を形成することにより起こる。多くはアミノ基と糖のカルボニル基がシッフ塩基を形成し、転移、脱水反応によりフルフラールを形成し、それが二次的に縮合して複雑な色素を形成すると考えられている。この反応は生体内でも認められるものであるが、特に糖尿病患者において顕著に認められ、これが糖尿病の合併症の引き金となることが知られている。又、高齢時の疾患は糖尿病の合併症に酷似しており、これもまたメイラード反応が原因と考えられている。この生体内でおこるメイラード反応を抑制することによって、糖尿病に起因する合併症の治療や予防が可能なことが知られている。

【0003】この糖尿病の合併症の原因となるメイラード反応を抑制する薬剤について、蛋白質の老化抑制剤（特開昭62-142114号）としてのアミノグアニジン、コラーゲンの架橋反応抑制剤（特開昭62-24990号）としてのメチルトリシラノール、黄ごんに含まれるフラボノイドであるバイカリンを有効成分とするメイラード反応阻害剤（特開平3-240725号）、或いはプロアントシアニジン（特開平6-336430号）等が開示されている。しかし、これらの薬剤は決して満足できる効果を有するものではなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは上述の状況に鑑み、天然物にメイラード反応抑制効果を有する物質を求めて鋭意探索の結果、オーロン骨格を有するフラ

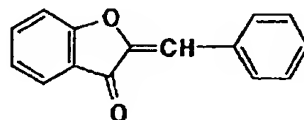
分とする、メイラード反応抑制剤を提供することを課題とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、オーロン骨格を有するフラボノイド化合物を有効成分とする、メイラード反応抑制剤である。さらに本発明は、オーロン骨格を有するフラボノイド化合物が、好ましくはマリチメイ (Maritimein) 或いはスルフレチン (Sulfuretin) である、メイラード反応抑制剤を提供する。本発明に使用するフラボノイド化合物は、次式で示されるオーロンの骨格を有する。

【0006】

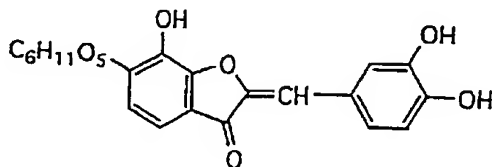
【化1】



【0007】又、本発明のオーロン骨格を有するフラボノイド化合物として好ましく挙げられるマリチメイ (Maritimein) は、次式で示される。

【0008】

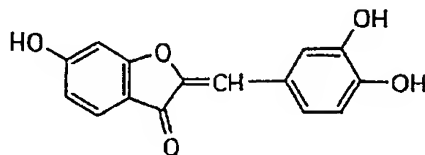
【化2】



【0009】又、本発明のオーロン骨格を有するフラボノイド化合物として好ましく挙げられるスルフレチン (Sulfuretin) は、次式で示される。

【0010】

【化3】



【0011】マリチメイ及びスルフレチンは公知の物質であり、一般に入手可能な化合物である。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明のメイラード反応抑制剤は、ヒト及び動物に対し、医薬として経口的及び非経口的に安全に投与される。非経口的投与には、例えば静脈注射、筋肉内注射、皮下注射、腹腔内注射、経皮投与、経肺投与、経鼻投与、経腸投与、口腔内投与、経粘膜投

錠、コーティング錠、バックル錠を含む)、散剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、顆粒剤(コーティングした物も含む)、丸剤、トローチ剤、液剤、又はこれらの製剤学的に許容され得る徐放化製剤等が挙げられる。経口投与用液剤には懸濁剤、乳剤、シロップ剤(ドライシロップを含む)、エリキシル剤などが挙げられる。これらの製剤は公知の製剤学的製法に準じ、製剤として薬理学的に許容され得る担体、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤等と共に医薬組成物として投与される。これらの製剤に用いる担体や賦形剤としては、例えば乳糖、ブドウ糖、白糖、マンニトール、馬鈴薯デンプン、トウモロコシデンプン、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、結晶セルロース、カンゾウ末、ゲンチアナ末など、結合剤としては例えばデンプン、トラガントゴム、ゼラチン、シロップ、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなど、崩壊剤としては例えばデンプン、寒天、ゼラチン末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルギン酸ナトリウムなど、滑沢剤としては例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、水素添加植物油、マクロゴールなど、着色剤としては医薬品に添加することが許容されているものを、それぞれ用いることができる。錠剤、顆粒剤は必要に応じ白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、精製セラック、ゼラチン、グリセリン、ソルビトール、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、*30

注射剤の製造

マリチメイン/スルフレチン	15g
生理食塩水	100ml

合計 15g/100ml

上記のマリチメイン/スルフレチンを生理食塩水に溶解し、バイアルに充填し加熱殺菌を行って、静注用注射剤とした。

【0016】実施例2

錠剤の製造

マリチメイン/スルフレチン	20g
馬鈴薯澱粉	6g
ステアリン酸タルク	4g
6%HPCC乳糖	180g

合計 200g

各成分を混合し、マリチメイン/スルフレチン50mgを含む500mgの錠剤400個を製造した。

カプセル剤の製造

マリチメイン/スルフレチン

5g

*フタル酸セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルメタクリレート、メタクリル酸重合体などで被膜しても良いし、2以上の層で被膜しても良い。さらにエチルセルロースやゼラチンのような物質のカプセルでも良い。又、注射剤を調製する場合は、主薬に必要な応じpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加して、常法により各注射剤とする。

【0013】本発明におけるメイラード反応による疾患としては、糖尿病の合併症、例えば神経症、脳血管障害、末梢循環障害、冠動脈性心疾患、動脈硬化、関節硬化症、白内障、及び網膜症、或いは老化により引き起こされる疾患、例えば老人性白内障、アテローム性動脈硬化症、冠動脈性心疾患、脳血管障害等が挙げられる。本発明のメイラード反応抑制剤を患者に投与する場合、症状の程度、患者の年齢、健康状態、体重などの条件によって異なり特に限定はされないが、成人1日当たり約10mg~10gを経口或いは非経口的に1日1回若しくはそれ以上投与すれば良い。又、本発明の薬剤の毒性は非常に低く、例えば本薬剤(マリチメイン又はスルフレチン)300mg/kg体重を4週齢(体重100~120g)のSD系雄ラットに経口投与しても毒性を示さず、非常に安全な薬剤である。

【0014】

【実施例】以下の実施例によって本発明をさらに詳しく説明するが、これらは単に例示するのみであり、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。尚、実施例中、「マリチメイン/スルフレチン」は、マリチメイン又はスルフレチンを意味する。

【0015】実施例1

【0017】実施例3

顆粒剤の製造

マリチメイン/スルフレチン	10g
乳糖	187g
ステアリン酸マグネシウム	3g

合計 200g

各成分を混合した後圧縮成形し、粉碎、整粒して20~50メッシュの5%顆粒剤を製造した。

【0018】実施例4

5

6

乳糖	40 g
馬鈴薯澱粉	50 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 g
ステアリン酸マグネシウム	1.5 g

合計 100 g

各成分を良く混和し1号カプセルに充填し、300個製造した。

【0019】実施例5

メイラード反応抑制の濃度依存性試験

ウシ血清アルブミン (BSA) と ^3H -グルコースを50 mMリン酸第二ナトリウム水溶液中にそれぞれ0.1 mg/ml及び0.15 μM (5 $\mu\text{Ci/ml}$) となるように調製し、これにマリチメイン (エクストラシンセス社製)、スルフレチン (エクストラシンセス社製) をそれ

ぞれ終濃度で0.01、0.1、1 mMとなるように加えた。初期メイラード反応によりBSAに結合した ^3H -グルコース量を、BSAを25%トリクロロ酢酸で共沈させた沈殿物中の放射線量をシンチレーション法で測定することにより定量し、阻害剤無添加時の放射線量に対する割合から阻害率 (%) を求めた。結果を表1に示す。

【0020】

【表1】

被検物質	濃度 (mM)		
	0.01	0.1	1
マリチメイン	40	66	78
スルフレチン	34	63	52

【0021】この結果、本発明の有効成分であるマリチメイン及びスルフレチンは、メイラード反応抑制効果を有することが確認された。

【0022】実施例6

メイラード反応抑制の時間依存性試験

ウシ血清アルブミンと ^3H -グルコースを100 mMリン酸緩衝液 (pH 7.4) 中にそれぞれ0.5 mg/ml、0.33 μM (10 $\mu\text{Ci/ml}$) となるように調製し、これにマリチメイン (エクストラシンセス社製)、スルフレチン (エクストラシンセス社製) をそれぞれ終濃度で0.1 mMとなるように加えた。この溶液を37℃で1日間反応させ、経時的にサンプリングして実施例5と同様の方法で沈殿物中の放射線量を測定した。対照は、本発明の薬剤が無添加の場合である。結果を図1に示す。

【0023】この結果、本発明の有効成分であるマリチ

メイン及びスルフレチンは、メイラード反応抑制効果を有することが確認された。

【0024】

【発明の効果】本発明の有効成分であるオーロン骨格を有するフラボノイド化合物、好ましくは、マリチメイン及びスルフレチンは、メイラード反応の抑制に優れた効果を示し、糖尿病及びその合併症、老化等の予防及び治療剤として有効である。

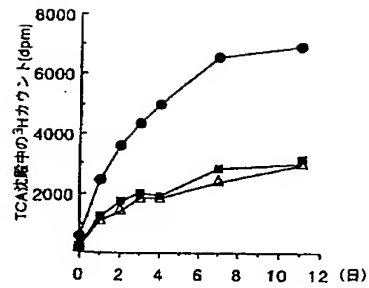
【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明薬剤の、メイラード反応抑制の時間的依存性試験における効果を示すグラフである。

【符号の説明】

- : 0.1 mM マリチメイン
- △ : 0.1 mM スルフレチン
- : 対照

【図1】



フロントページの続き

(72) 発明者 塩田 一磨
 栃木県下都賀郡石橋町石橋773-3 SK
 マンション3-B

(72) 発明者 根岸 恵則
 埼玉県草加市氷川町470-2-203
 (72) 発明者 世利 謙二
 埼玉県八潮市八潮団地5-502